

• 综 述 •

中药配伍理论科学内涵的外在表象——复方水煎自沉淀

田学浩, 张 昊, 李 桐, 王 辉, 李佳媛, 王鹏龙*, 雷海民*

北京中医药大学中药学院, 北京 100102

摘 要: 从化学成分角度研究中药配伍理论是当前阐释方剂遣药组方原理的重要手段。中药复方中的化学成分类别众多, 包括生物碱类、苷类、有机酸类、鞣质类、蛋白质及微量元素等。中药复方水煎煮过程中, 有效成分溶出后便会不可避免地发生复杂的相互作用并生成自沉淀。传统中医认为自沉淀应与汤药同服, 自沉淀的形成蕴含着中药配伍理论的科学内涵, 因此复方水煎自沉淀现象引起了广大学者的关注。通过总结近年来的相关研究成果, 介绍了复方中不同类别有效成分间的相互作用及水煎自沉淀现象的研究进展, 为中药复方水煎自沉淀的进一步研究奠定基础, 同时为阐释中药组方配伍理论提供新思路。

关键词: 中药复方; 配伍; 水煎自沉淀; 成分相互作用; 科学内涵

中图分类号: R283.21

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2017)22-4778-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.22.029

New strategy on scientific connotation of Chinese materia medica compatibility enlightened by precipitation from Chinese materia medica formula decoction

TIAN Xue-hao, ZHANG Hao, LI Tong, WANG Hui, LI Jia-yuan, WANG Peng-long, LEI Hai-min

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Abstract: Recently, the Chinese materia medica (CMM) compatibility theory research was focused on aspect of chemical composition, which is an important strategy to explain the principle of prescriptions. There are various chemical compositions in a compound prescription of CMM, including alkaloids, glycosides, organic acids, tannins, protein, micro elements and so on. Complex interactions always inevitably occur during the water decoction process of CMM prescription after the dissolution of active ingredients, most significantly, it also generates the precipitation. Clinically, traditional Chinese medicines (TCM) treat diseases with both precipitation and decoction. Precipitation generated process might contain the scientific connotation of CMM compatibility. Thus, the scientists had been studying the precipitation from this process. Through summarizing the results of related researches in recent years, this review introduces different interactions of various active ingredients in compound prescriptions and research progress of precipitation in decoction, aiming to lay a foundation for further study on the precipitation from CMM decoction and provide a new idea to explain the theory of CMM compatibility.

Key words: Chinese materia medica formula; compatibility; precipitation; component interactions; scientific connotation

近年来, 中药有效成分间的相互作用在复方研究过程中得到了越来越多的关注。其中, 复方水煎自沉淀现象是一种典型且易于发现的相互作用。例如, 黄连与黄芩的水提取液均澄清透明, 但将其混合后会产生明显且大量的沉淀, 同样现

象在许多药对配伍过程中广泛存在。为什么成分稳定且明确的 2 种中药提取液, 在混合后出现了沉淀, 是否形成了其他物质? 自沉淀现象不难理解, 是化学成分相互作用的结果, 但相互作用机制及哪些药物配伍会产生明显沉淀均需要进一步

收稿日期: 2017-06-13

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81603256); 北京中医药大学中青年教师面上项目 (2015-JYB-JSMS023); 北京中医药大学创新团队资助项目 (2011-CXTD-15); 国家级大学生创新创业训练项目 201710026044; 北京市中药新药与物质基础研究重点实验室项目 (北京, 100102)

作者简介: 田学浩 (1996—), 男, 本科在读, 研究方向为中药先导化合物发现与开发。E-mail: txuehao@sina.com

***通信作者** 雷海民, 男, 研究员, 博士生导师, 研究方向为中药先导化合物发现与开发。Tel: (010)84738641 E-mail: hm_lei@126.com

王鹏龙, 男, 讲师, 研究方向为中药功效成分修饰及活性筛选。Tel: (010)84738641 E-mail: wpl581@126.com

阐明。本文根据不同药物配伍类型在临床中的使用频次,综述了近 30 年来有关中药配伍水煎自沉淀方面的研究进展,为阐释中药组方配伍理论提供新的思路。

1 含苷类与生物碱类成分中药的配伍

黄连解毒汤、泻心汤、葛根芩连汤等是典型含有苷类(黄芩苷)与生物碱类(小檗碱)中药成分的著名方剂,且这些方剂在煎煮过程中自沉淀现象明显^[1-4]。苷类又称配糖体,是由糖或糖衍生物的端基碳原子与另一类非糖物质(称为苷元、配基)连接形成的化合物。多数苷类显中性或酸性,而黄芩苷由于其糖的结构中存在一个羧基,是一种典型的显酸性的苷类物质,易与生物碱发生酸碱中和反应,生成沉淀。

实验证明,黄芩苷与小檗碱水溶液混合后能迅速产生大量沉淀,通过紫外-可见分光光度法、核磁共振氢谱和碳谱、高分辨质谱等方法进行分析,发现黄芩苷与小檗碱以 1:1 比例进行了酸碱中和反应,生成一种大分子复合物(图 1)^[5]。紫外光谱全波长扫描发现黄芩苷-小檗碱分子复合物具有新型共轭体系,最大吸收波长与母体原料相比发生波动;核磁数据显示黄芩苷的葡萄糖醛酸部位的氢和碳信号均发生显著位移。

尤为引人注意的是,黄连解毒汤水煎自沉淀具有确切的抗神经细胞损伤和抑制神经细胞凋亡的作用,自沉淀的效果优于上清液的作用^[1],这一结果

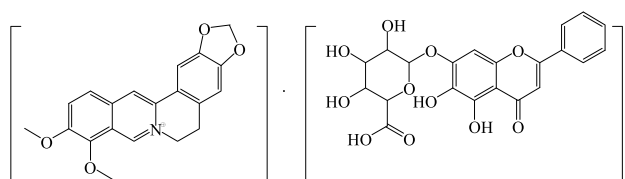


图 1 小檗碱-黄芩苷复合物

Fig. 1 Berberine-baicalin complex

为黄连解毒汤组方配伍的科学内涵提供了新的依据,同时也为中药配伍增效理论提供直接实验支撑。

孙启明等^[6]在探究中药注射剂配伍沉淀反应时发现三黄注射液中显酸性的苷类与显碱性的生物碱发生络合,生成了相对分子质量较大的水不溶物而沉淀,在注射液中,此类配伍属于相恶禁忌,进一步证明了黄芩苷与生物碱配伍可能出现沉淀。通过上述实验说明,苷类与生物碱反应生成沉淀的化学机制为酸碱络合。而且,已有文献报道^[1]利用黄芩苷与小檗碱成功模拟出了黄连解毒汤中出现的沉淀。对于苷类,含葡萄糖醛酸或苷元上存在羧基时均显酸性,如黄酮苷、三萜皂苷等^[6-7],易与碱性较强的季铵碱络合生成沉淀。

2 含有机酸类与生物碱类成分中药的配伍

近年来,酸碱药对配伍产生沉淀的现象受到越来越多的重视。中药成分复杂而众多,酸性物质有阿魏酸、没食子酸、甘草酸、桂皮酸、绿原酸、苹果酸等有机酸;碱性物质有乌头碱、小檗碱、苦参碱、麻黄碱、粉防己碱、延胡索甲素、延胡索乙素等生物碱。不难看出,当含有此 2 类成分的中药进行配伍时,水煎过程中会发生酸碱中和反应,由于相对分子质量大,形成的复合物极易析出产生沉淀^[1]。

四逆汤^[8-9]、大黄附子汤^[10]等在临床使用过程中,水煎自沉淀现象非常普遍。其中的酸碱药对甘草-黄连^[11]、甘草-附子、大黄-附子中的有效成分甘草酸-小檗碱、甘草酸-乌头碱、大黄酸-乌头碱等(图 2)在水溶液中会发生酸碱中和反应生成沉淀。可通过高效液相色谱、X 射线光电子能谱仪测定沉淀复合物的结合能,通过计算其基态电荷分布,可推断沉淀复合物结构。同时,通过药物分子的 X 射线光电子能谱结合能及静电荷,还能推断药物分子的结合部位,证实分子间发生了络合反应^[12]。

有机酸与生物碱的沉淀机制也是酸碱络合。某

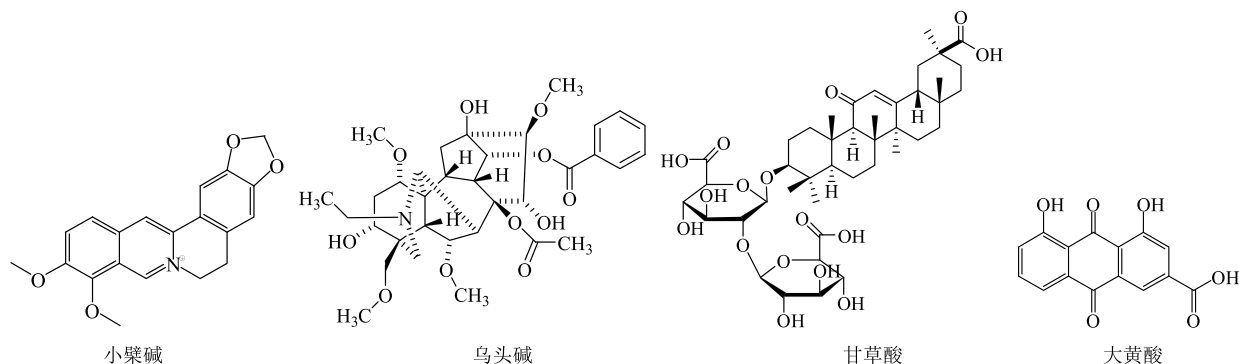


图 2 易形成酸碱复合物的常见活性成分

Fig. 2 Common active components in easy to form acid-base complex

些酸性较强的氨基酸、酒石酸、绿原酸等遇到碱性较强的季铵碱时,易发生相互作用。复方三黄注射液中绿原酸与小檗碱^[6]、复方泻心汤中大黄酸与小檗碱^[13]均被证明存在相互作用产生沉淀。有文献报道^[14],甘草酸在酸性环境下易析出形成沉淀,而调至碱性环境后则不出现沉淀,从侧面反映出酸碱络合理论的合理性。

以四逆汤为例,甘草配伍附子产生自沉淀有多重内涵,一方面降低了游离乌头碱在复方提取液中的浓度,另一方面自沉淀的形成可以有效地减缓乌头碱类成分在胃肠道的吸收速度,从而降低该类成分引起的不良反应^[15],合理地解释了“甘草解附子毒性”这一“相杀”的理论内涵。该类自沉淀的研究也为阐明配伍减毒理论提供新的依据。

3 含鞣质与生物碱类成分的中药配伍

鞣质与生物碱类成分相互作用生成沉淀在中药化学提取分离中常用作生物碱类成分的检验方法。在中药配伍中,含鞣质与生物碱类成分的药物同时出现的现象也很常见。大黄、麻黄、槟榔、白芍、五倍子等含有大量的鞣质,而黄连、黄柏、附子、延胡索中含有大量的生物碱。故在方剂中当上述 2 类药物共存时,易产生鞣酸某碱类沉淀。例如,芍药汤中的芍药与黄连配伍^[16],四物延胡汤中的白芍与延胡索配伍等。

以延胡索为例,临床上多与槟榔、地榆、虎杖、槐花等含鞣质的药物合用,在组方几率上延胡索与虎杖配伍可达 77.4%,与槟榔配伍为 52.6%^[17]。同时,通过对临床处方的统计,此类配伍中延胡索与鞣质类药物剂量均为一般剂量的 2~3 倍,原因就是有效成分的相互作用生成沉淀,影响了有效成分在体内的吸收,但其临床治疗作用良好,这说明自沉淀可能恰巧构成一个缓释制剂的模式,使其在体内维持了一定的血药浓度,有利于慢性疾病的治疗。

延胡索在临床上多取其“活血行气止痛”之功,多与鞣质类药物配伍用以治疗胸痹疼痛、经闭痛经等症。由于生成沉淀,延缓了药物有效成分的释放,延长了其在体内的作用时间^[17],有利于对慢性疾病的治疗,在一定程度上增强了延胡索的功效,体现了中药配伍“相使”的理论内涵。

某些鞣质具有明显的酸性,如没食子酸鞣质,遇到碱性物质时,易与其络合(图 3)。研究发现,鞣质可作为解毒剂,治疗生物碱或重金属中毒^[18]。孙启明

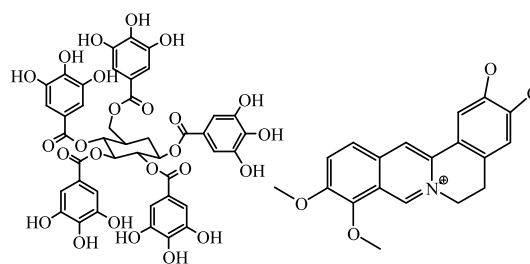


图 3 鞣质-生物碱类复合物的结构

Fig. 3 Structure of tannin-alkaloid complex

等^[6]在研究苦参注射液时发现大黄鞣质与苦参碱能络合,生成不溶性鞣酸苦参碱。所以,在含有鞣质与生物碱类成分的中药方剂中,应格外注意其中含有的鞣质与生物碱相互作用对药性、治疗效果的影响。

4 含鞣质与蛋白质成分中药的配伍

在中药化学中,常用蛋白质来检测鞣质,即蛋白质与鞣质能发生特征性反应生成沉淀^[19]。在中药复方配伍中,不乏含这 2 类成分的中药同时使用。例如,桃仁大黄汤的桃仁-大黄药对配伍,煎煮过程中大黄中的鞣质与桃仁中的蛋白质以氢键相互结合,形成鞣酸蛋白,影响了有效成分的溶出,且配伍中随桃仁比例的增加,没食子酸、儿茶素等鞣质类成分量都会有不同程度的降低^[20]。

以天花粉为君药的栝楼桂枝汤在煎煮过程中,通过 HPLC 检测其有效成分,发现其中的没食子酸、原儿茶酸等鞣质的量较桂枝汤都有不同程度地下降,配伍天花粉对原桂枝汤中的有效成分产生了复杂影响。不难想象,鞣质与天花粉蛋白发生了相互作用,生成了鞣质-蛋白类复合物(图 4)^[21]。

桂枝汤主解肌发表、调和营卫;栝楼桂枝汤主解肌发表、生津舒筋,用于治疗发热恶风、头痛汗出、津液不得濡润筋脉等症^[22]。在桂枝汤基础上配伍天花粉,取其清热生津之功,用以濡润筋脉,同时天花粉可与鞣质等酸类成分络合形成大分子复合

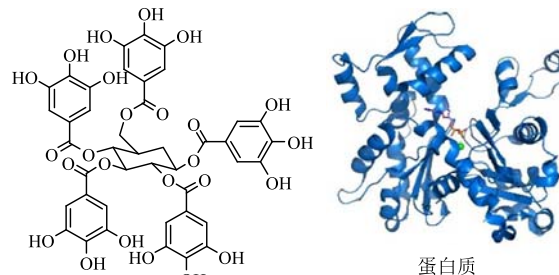


图 4 鞣质-蛋白类复合物的结构

Fig. 4 Structure of tannin-protein complex

物。笔者认为由于配伍天花粉起到清热生津的作用,而芍药具有敛阴的功效,依照桂枝芍药等量伍(鞣质主要来源于芍药)不利于体内津液的正常代谢,配伍天花粉又可制约体内酸性物质收敛太过,从某种程度上讲,体现了中药配伍“相畏”的理论内涵。

鞣质具有良好的鞣皮功能,能与兽皮中的蛋白质结合成致密、柔韧的皮革;柿鞣质解蛇毒的作用也与其强大的蛋白结合能力有关^[23]。孙启明等^[6]发现肝炎注射液中紫参鞣质与板蓝根中的某些氨基酸可生成沉淀。但是目前,关于鞣质与蛋白类成分的络合机制尚无明确解释,有待深入研究。

5 形成其他分子复合物沉淀的配伍

石膏是清热剂的首选药,以麻杏石甘汤作为其代表性方剂,在临床上的使用频次较高。近年来,多位学者在研究麻杏石甘汤有效成分煎出量方面取得一定成果。王丽秋等^[24]发现甘草-石膏、桂枝-石膏以药对形式配伍煎煮后,煎煮液中甘草酸与肉桂酸的量明显低于甘草、桂枝单煎后煎煮液中的甘草酸与肉桂酸的量,此现象说明石膏配伍甘草与桂枝后,会明显降低其有效成分的煎出率。周斌等^[25]通过对麻杏石甘汤中不同药物与石膏的配伍研究,发现了石膏对甘草酸的溶出有明显的降低作用。究其原因,石膏为硫酸钙盐类矿物,其来源产地的不同,还含有钠、铜、铁、铝、锰、锌等元素^[26-27]。在与甘草入药煎煮过程中, Ca^{2+} 以及极少量的 Cu^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Zn^{2+} 溶出,与甘草酸单体上的羧基结合,形成不同稳定程度的络合物^[28]。从药性角度考虑,石膏属寒凉性药物,甘草、肉桂属温热性药物,以上现象印证了中药寒热相互制约的思想^[24]。

另据报道^[29-32],著名方药左金丸中的黄连与吴茱萸单煎混合后能产生明显黄色沉淀,煎煮液中吴茱萸碱和小檞碱的量均下降。研究表明,沉淀物中主要成分是由吴茱萸中的吴茱萸碱、吴茱萸次碱和黄连中的小檞碱、药根碱、巴马汀等组成^[33],但至今未有学者对沉淀的生成机制进行明确阐释。同时,这也反映出了古人高超的智慧——以丸剂入药,避免有效成分的损失,使其具有更高的临床价值。

此外,拳参鞣质与白及黏胶能产生红棕色沉淀,某些强心苷类成分与鞣质成分能产生沉淀,黄芩、金银花中黄芩苷和绿原酸也分别能与石膏中的 Ca^{2+} 产生沉淀。

6 结语

目前中药复方化学研究表明,水煎提取物成分

多源自单味中药的各自原型成分,鲜有配伍煎煮过程中形成新结构的报道;且利用现代分析手段,诸如HPLC-MSⁿ对复方自沉淀化学成分的研究,证实了其组成与上清液成分类型一致,没有发现新的化学实体^[3,35]。这些研究结果表明,中药复方水煎自沉淀的现象的原因可能是有效成分之间直接的非共价结合,如氢键作用、范德华力、静电作用、疏水作用、 π - π 堆积作用、阳离子- π 吸附作用等。这些通过非共价键结合形成的自沉淀,结合键能较弱,在利用现代色谱技术分离、分析过程中,极易被破坏,因此尚不能利用现有色谱技术直接检测到自沉淀中的分子复合物;但正是这种非共价键相互作用力维持了自沉淀体系的结构稳定性和完整性。并不是所有分子都具有自沉淀行为,它的产生需要动力作用,笔者认为自沉淀的动力是分子间的非共价键相互作用力的协同作用,它为分子自沉淀提供能量,正是由于这种动力作用,分子间才能够相互作用,结合后相对分子质量增大,出现沉淀。据此,推测复方水煎自沉淀形成过程中的分子相互作用力在某种程度上与天然小分子化合物的超分子自组装形成纳米结构有相似之处^[35]。

通过对上述配伍类型的讨论,发现自沉淀是药物有效成分存在的一种形式,自沉淀在处理方面有多种途径。首先,对于患者来说,自沉淀应与药液同服,服用前将药液摇匀,以增强疗效;其次,对于企业来说,研制非液体制剂的药物时,要注意自沉淀类药渣的收集利用,避免药效的无意流失和经济损失。同时,在研制液体制剂的药物时,可以通过调节pH值,加入无机盐等措施,抑制有效成分间的络合,以提高患者的接受度及满足特殊剂型的需要。

上述讨论属于有形的分子复合物,其实在药物相互作用方面还有一种无形的复合物。在探究中药注射剂临床用药的相容性^[36-37]时发现,注射剂与其他药物同时使用,会发生成分间的相互作用,以至于失去疗效。这种无形复合物缺少直观的现象,更难发现。这也是今后在研究药物有效成分相互作用方面应格外注意的。另外,中药或中药注射剂与化学药或化学药注射剂在联用时也会出现明显的相互作用,如复方丹参注射液与环丙沙星联用时会出现沉淀^[38-40],导致药效降低甚至中毒的情况,这也是今后的工作方向之一。

近年来,各个药对在不同配伍类型及反应类型

方面的研究尚不够成熟,尤其是自沉淀形成过程中的能量变化和自沉淀的结构特点,仍然需要继续努力探索。另外,水煎生成的沉淀是否存在特殊的药理作用,是否也有临床应用价值,也是今后研究的方向。目前已有文献报道^[1],黄连解毒汤水煎沉淀能对损伤的神经细胞有不同程度的保护修复功能和抑制细胞凋亡作用。探究中药复方水煎自沉淀反应机制有助于认识中药水煎自沉淀形成的科学内涵,探究中药组分配伍理论的深刻含义;以对沉淀物质药理作用的研究为落脚点,回归临床,服务临床,指导临床合理用药和对自沉淀的药用价值进行二次开发是对其进行科学研究的最终目的。

参考文献

- [1] Zhang C, Zhao R, Yan W, *et al.* Compositions, formation mechanism, and neuroprotective effect of compound precipitation from the traditional Chinese prescription Huang-Lian-Jie-Du-Tang [J]. *Molecules*, 2016, 21(8): 1094.
- [2] 李建荣, 张广平, 吴兰生, 等. 泻心汤配伍沉淀物的药效学研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2004, 10(5): 27-30.
- [3] 许旭, 李奕, 董晓涓, 等. 中药复方泻心汤中沉淀现象的色谱研究 [A] // 第二届上海国际分析化学研讨会论文集 [C]. 上海: 中国化学会、德国慕尼黑国际博览集团, 2004.
- [4] 陈丽红, 王强. 葛根芩连汤不同配伍对黄芩苷、小檗碱含量的影响 [J]. 西北药学杂志, 2005, 20(4): 147-149.
- [5] 潘林梅, 傅佳, 朱华旭, 等. 黄连解毒汤提取动态过程及沉淀产生机制的初步研究 [J]. 中国中药杂志, 2010, 35(1): 40-43.
- [6] 孙启明, 李国庆. 31 种中草药注射液配伍的沉淀反应 [J]. 中国药理学杂志, 1981, 16(4): 40-44.
- [7] 钟露苗. 三萜皂苷提取分离和结构鉴定技术 [J]. 中医药学刊, 2004, 4(22): 760-762.
- [8] 彭伟, 蒋燕萍, 傅超美, 等. 四逆汤中甘草与其他药味配伍药效成分变化规律研究 [J]. 中国中药杂志, 2015, 40(1): 84-88.
- [9] 裴妙荣, 段秀俊, 裴香萍. 酸碱对药附子与甘草在四逆汤中配伍的化学研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(16): 2047-2050.
- [10] 段秀俊, 裴妙荣, 裴香萍. 酸碱对药大黄与附子在大黄附子汤中配伍的化学研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(17): 2167-2171.
- [11] 邓江. 含小檗碱的中药与甘草煎煮过程中的化学变化——小檗碱与甘草酸的沉淀反应机理研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2007.
- [12] 裴妙荣, 宣春生, 段秀俊, 等. 酸碱对药所含酸碱性成分共煎形成复合物的结构研究 [J]. 中国中药杂志, 2009, 34(23): 3054-3059.
- [13] 许旭. 中药复方泻心汤中沉淀现象的色谱研究 [A] // 第二届上海国际分析化学研讨会论文集 [C]. 上海: 中国化学会、德国慕尼黑国际博览集团, 2004.
- [14] 王俊源. 避免复方甘草合剂产生沉淀的一点经验 [J]. 中国药理学杂志, 1965, 11(5): 221.
- [15] 杨海润. 四逆汤组方配伍毒效关系的研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [16] 何桂霞, 蒋孟良, 冯映冰, 等. 芍药汤配伍的化学变化研究 [J]. 中国中药杂志, 1998, 23(7): 48-50.
- [17] 李春桃. 含生物碱与鞣质类中药临床配伍使用分析与探讨 [J]. 中药与临床, 2013, 4(4): 30-31.
- [18] 印薇薇. 柿鞣质水提取物对白色念珠菌耐药基因的作用 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.
- [19] 李志猛, 李向日. 干酪素法测定不同产地金樱子中鞣质类成分的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(2): 230-232.
- [20] 颜永刚, 尹立敏, 王红艳, 等. 大黄-桃仁药对不同配比对大黄中 10 种成分提取量的影响 [J]. 中药材, 2016, 39(7): 1578-1581.
- [21] 黄庆勇, 李煌, 许文, 等. 君药天花粉对复方栝楼桂枝汤中 9 种成分的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(12): 57-60.
- [22] 黄仰模. 金匱要略讲义 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003.
- [23] 邢晶晶, 曹婷婷, 杨帆, 等. 鞣质类化合物研究的进展情况 [J]. 黑龙江医药, 2011, 24(5): 776-780.
- [24] 王丽秋, 张振秋. 不同药性中药与石膏配伍后有效成分的煎出量变化 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(1): 48-53.
- [25] 周斌, 高文远, 张铁军, 等. 不同配伍对麻杏石甘汤中石膏溶出量影响的研究 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(1): 76-77.
- [26] 薛长松, 马秀丽. 石膏所含无机成分的实验研究 [J]. 黑龙江中医药, 1994(6): 40.
- [27] 陈建新, 潘翠琦, 薛春香. 不同产地石膏成分含量的比较分析 [J]. 中国医药指南, 2014, 12(25): 26-27.
- [28] Chen Q H, Wu B F, Cui W J. Studies on a traditional Chinese medical prescription Ma Xing Shi Gan Tang by bio-coordination chemistry [J]. *J Chin Pharm Sci*, 1993, 2(1): 85.
- [29] 叶富强, 徐颂芬, 陈蔚文, 等. 黄连与茺蔚配伍比例对黄连生物碱含量的影响 [J]. 河北中医, 2000, 22(5): 397-398.
- [30] 徐艳春, 魏璐雪, 周玉新, 等. 高效液相法测定黄连与

- 吴茱萸配伍前后吴茱萸碱及吴茱萸次碱的含量 [J]. 中国中药杂志, 2001, 26(12): 846-847.
- [31] 修彦凤, 徐德生, 冯 怡, 等. 不同用量的吴茱萸炮制黄连后成分的比较 [J]. 中草药, 2003, 34(4): 320-322.
- [32] 彭明兴, 吴永江, 程翼宇. 不同溶媒对黄连-吴茱萸药对中小檗碱型生物碱溶出率的影响 [J]. 中国现代应用药学, 2003, 20(6): 461-463.
- [33] 何丽仙, 黄忠京, 谭 倪, 等. 黄连吴茱萸单煎后配伍沉淀物的化学成分研究 [J]. 中草药, 2007, 38(4): 515-516.
- [34] 章津铭, 李 玲, 高 飞, 等. 附子配伍甘草前后汤液沉积物的 HPLC-MS 化学组成分析 [J]. 药学学报, 2012, 47(11): 1527-1533.
- [35] 高玉霞, 胡 君, 巨 勇. 基于天然小分子化合物的超分子自组装 [J]. 化学学报, 2016, 74(4): 312-329.
- [36] 鄢 丹, 陈龙虎, 冯 雪, 等. 基于等温滴定量热技术的清开灵注射液临床联合用药相互作用表征研究 [J]. 中草药, 2012, 43(11): 2217-2221.
- [37] 冯 雪, 鄢 丹, 闫 琰, 等. 基于等温滴定量热技术表征的中药注射剂临床联合用药相容性评价 [J]. 药理学学报, 2011, 46(3): 322-328.
- [38] 党 玲. 复方丹参与环丙沙星存在配伍禁忌 [J]. 中国民间疗法, 2008(9): 47.
- [39] 雷新玲, 张雪艳. 环丙沙星与复方丹参致絮状沉淀 1 例报告 [J]. 齐鲁护理杂志, 2006, 12(5): 862.
- [40] 刘茂菊. 环丙沙星与复方丹参同时应用时应注意的问题 [J]. 齐鲁护理杂志, 2001, 7(11): 815.